舌癌手術後に発症した移植片対宿主病 (GVHD) の 1 例

金 建三・植野 茂・梶 隆一・島 盛隆
 虫本浩三・白数力也・足立裕康*

A case of GVHD occurring after tongue cancer surgery

Kenzo KIN・Shigeru UENO・Ryuichi KAJI・Moritaka SHIMA
 Kozo MUSHIMOTO・Rikiya SHIRASU・Hiroyasu ADACHI*

Abstract: A case of graft-versus-host disease (GVHD) is presented. The patient was a 26 year-old female with tongue carcinoma. Blood transfusion was performed after the surgical operation.

Although the postoperative period was uneventful, on the 10th day, severe fever, diarrhea, and whole body erythema suddenly appeared. Blood examination disclosed decrease of granulocytes and liver dysfunction. These symptoms increasingly became severe and she fell into acute dyspnea and died. Diagnosis of GVHD was made from these characteristic symptoms and skin biopsy from abdominal erythema.

Key words: GVHD (移植片対宿主病), blood transfusion (輸血), immunological reaction (免疫反応)

緒 言

輸血の合併症として輸血後肝炎や AIDS などの問題が大きくなりあげられているが、それにもまして重篤な経過を示すものとして移植片対宿主病 (Graft Versus Host Disease: GVHD) が胸部外科¹⁻⁵⁾や腹部外科の領域から報告されている^{6,7)}。GVHD は術後安定した状態から突然発症し、全身の紅斑や発熱、下痢、肝障害、汎血球減少、骨髓無形成などを主症状として短期間で死に至るのが特徴である⁸⁾。

GVHD は最初に骨髓移植の副作用であるといわれていた⁹⁾が、Ford ら¹⁰⁾により輸血後に発症した GVHD が報告され、輸血によっても発生することがあきらかになった。また以前に術後紅皮症として報告されていた症

例¹¹⁾も現在では GVH 反応によることが推測されている。

私たちは舌癌患者の手術に伴って輸血を行ったところ発熱、紅斑、下痢、肝障害、汎血球減少などの症状を呈し、治療の効なく死の転帰をとった GVHD の 1 症例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 26歳 女性。

初 診: 昭和63年1月■日。

主 訴: 左舌縁部接触痛。

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 初診の1年前より、不妊のために排卵誘発治療を受けていた。

現病歴: 初診の1か月前に左舌縁の白斑に気づき、昭和62年12月■日某歯科医院を受診したのち、翌年1月■日当科を紹介され来院した。

現 症: 全身所見に特記事項はなかった。

局所所見として左舌縁に大きさ 22×10 mm の白板症を伴った潰瘍があり、周囲にわずかな硬結を認めた。接触痛は著明であったが自発痛はなかった。顎下リンパ節および頸部リンパ節に異常は認めなかった。

臨床検査所見: 白血球分画でリンパ球が6%に低下し

大阪歯科大学口腔外科学第1講座

(主任: 白数力也教授)

* 大阪歯科大学歯科麻酔学講座

(主任: 上田 裕教授)

First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Osaka Dental University (Chief: Prof. Rikiya Shirasu)

* Department of Anesthesiology, Osaka Dental University (Chief: Prof. Yutaka Ueda)

表 1 臨床検査

	初診時	RT 終了時	発熱時	第15病日
RBC (×10 ⁴ /mm)	484	448	453	337
WBC (/mm)	8,100	8,200	8,400	4,600
Hb (g/dl)	14.4	12.7	13.7	9.5
Ht (%)	40.9	38.0	39.5	28.5
Plt (×10 ⁴ /mm)	26.7	31.7	17.7	16.4
Hemogram (%)				
St.	6.0	6.0	13.5	40.0
Seg.	73.0	78	80.0	53.5
E.	1.0	1.0	1.0	0.0
B.	0	0		0.5
Ly.	14.0	6	2.0	3.5
Mono.	6.0	9	3.5	0.5
GOT (U)	21	18	61	1,561
GPT (U)	14	13	65	684
γ-GTP (U)	15	12	38	150
BUN (mg/dl)	11		12	21

写真 1 腹部の紅斑

紅斑は最初麻疹状の小発疹であったが、次第に癒合し、全体に発赤した状態になった。

ていたが、その他に異常はなかった (表 1)。

臨床診断：舌癌 (T2N0M0)。

病理組織診断：角化扁平上皮癌。

処置および経過：昭和63年1月■日、生検により上記診断を得たため、ただちに治療を開始した。⁶⁰Co 50 Gy

の術前照射、CDDP 80 mg の静注 および Sizofilan 計 40 mg の筋注を行ったのち、同年4月■日、左頸部郭清術、左舌半側切除および大胸筋皮弁による即時再建術を施行した。出血量は合計 2,690 g で、これに対して濃厚赤血球 2,000 g および凍結血漿 800 g を輸血した。その後順調に経過していたが、輸血後10日目に 39℃ を越える熱発が現われ、翌日には全身の紅斑様発疹および下痢が出現した。紅斑は術後11日目に右上肢に麻疹様の小さな発疹としてあらわれ、その後大きさを増して互いに癒合しながら四肢および全身に広がった (写真 1)。紅斑に圧迫による退色および掻痒感認められなかった。

発熱はさらにつづき、抗生物質の変更にも反応せず 39℃ を越える高熱がつづいた。血液培養検査は陰性であった。免疫グロブリン製剤 (ヴェノグロブリン I)、および抗ヒスタミン剤を投与したが奏功せず、さらに肝機能の低下が進行して、術後15日目に急性呼吸不全のため死の転帰をとった (表 2)。

紅斑部皮膚の病理組織学的所見：紅斑が出現して2日目に、腹部紅斑の皮膚生検を行った。病理組織学的には表皮の剝離、棘細胞および基底細胞の空胞化がみられ、表皮内および表皮下に著しいリンパ球の浸潤が観察された (写真 2)。これらを免疫組織学的に観察すると、リンパ球の大部分はT細胞で、B細胞はほとんど認められなかった (写真 3)。

考 察

GVHD の発生頻度はあきらかではないが、Myhre¹²⁾

表 2 手術後の臨床経過

写真 2 紅斑の病理組織像

皮上組織に多数のリンパ球がみられ、それらが上皮内にも浸潤している。基底細胞や棘細胞の一部は空胞化し、表皮の剥離も認められる (H-E 染色, $\times 200$)

写真 3 紅斑の免疫組織学的染色像

皮下および上皮内に浸潤したリンパ球はすべて T 細胞である (抗 T 細胞抗体染色, ABC 法)。

の臨床統計では、輸血による死亡事故77例中 GVHD によるものは1例であったと報告されており、きわめてまれなものであると考えられる。GVHD は臨床的に急性型と慢性型に分類されるが、輸血後の GVHD はほとんどが急性型の経過をたどる。予後はきわめて悪く、死亡率は90%を超える¹³⁻¹⁵⁾。

GVH 反応とは輸血中に含まれているT細胞 (graft) が host の組織中アロ抗原 (特に HLA 抗原) を認識して生じる免疫反応に基づくものである¹⁶⁾。この場合、反応の初期におけるアロ抗原の認識には graft CD 4⁺ (helper T 細胞) が重要な役割を担っており、そのシグナルを受けて graft CD 8⁺ (cytotoxic T 細胞) が強力に誘導されることがあきらかになっている¹⁶⁾。そしてこの Tc 細胞が血管外に浸潤し、各臓器を標的として激しく攻撃を始めるわけであるが、破綻した host の免疫抑制機構によって Tc 細胞の細胞傷害作用は一段と増強されると考えられている¹⁷⁾。

GVHD は、免疫不全傾向にある患者に対して大量の白血球を移植したときに起こる可能性が高く⁹⁾、化学療法による骨髄抑制状態や感染症によってリンパ球が減少状態にある場合に、GVHD 発症の危険性は増加すると報告されている^{18,19)}。Reinherz ら²⁰⁾によると、急性 GVHD では末梢血中の suppressor T 細胞が消失するが、病気の回復に先だって再び出現してくる。このことは、GVHD の発症には cytotoxic T 細胞に対する抑制が阻害されることが大きく関与していることを示唆している。幸道ら²¹⁾は輸血によって GVHD 反応が起こりうる危険因子として、①宿主が免疫不全状態にあること、②移植片中に免疫担当細胞 (主にリンパ球) が多量に存在すること、③宿主と移植片の組織適合抗原 (HLA) が合致していないことなどをあげている。

今回の症例についてこれらの点から検討してみると、術前からリンパ球が減少し免疫能が低下した状態にあったことはあきらかである。輸血には濃厚赤血球を使用した²²⁾が、濃厚赤血球中にリンパ球は 400 g 中に 1×10^9 個含まれるといわれている²³⁾。一般的に GVHD は新鮮血輸血の合併症として報告されているが、濃厚赤血球輸血の場合でも、自験例のように宿主が免疫抑制状態にある場合には GVH 反応が起こる可能性がある。自験例の HLA typing は、検体が不足していたため確定し得なかったが、診断をより確実にするためには性染色体分析や HLA typing による検討が必要である²³⁾。

HLA 抗原は赤血球にはほとんどみられず、白血球に多量に存在する。これらはヒトの主要組織適合抗原をいい、臓器移植の際にドナーとレシピエントの HLA 抗原が一致すれば拒絶反応が起こりにくい。しかし HLA が一致しているにもかかわらず GVHD が発症した症例や²⁴⁾、一卵性双生児間の骨髄移植で発症した例²⁵⁾も報告されており、HLA 抗原以外にも GVHD の発症因子が

存在する可能性が示唆されている²⁶⁾。現在も GVHD の病因については不明の点も多く、今後の検討を必要とする。

また、皮膚生検による病理組織学的診断も GVHD の診断にはきわめて有用である²¹⁾。紅斑部における初期の病理組織学的変化は、真皮上層の血管周囲にみられる円形細胞浸潤として現れる。主としてリンパ球からなるこの細胞浸潤は、早期ほど軽度である。リンパ球の浸潤は経時的に著明となり、それと密接に関連して表皮の spongiosis や表皮角化細胞の異常角化、さらには基底細胞の空胞化および変性壊死に進行してゆく。皮膚の病理組織学的変化の程度は Lerner ら²⁷⁾によって分類されており、自験例は grade I であった。GVHD に関与するリンパ球のサブセットは先にも述べたように CD 8⁺ であるが、自験例においても T 細胞が浸潤の主体を占めていた^{17,28)}。

急性 GVHD 患者を救命するためには一刻を争う処置が必要となり、初期の臨床像からの確に判断することが要求される。しかし症例自体がきわめてまれなため臨床例を経験することが少なく、診断は困難である。特に劇症肝炎、敗血症などと類似した症状を示し、鑑別を要する。

劇症肝炎も輸血後発症例が多く、トランスアミラーゼの上昇など、急速な肝機能の低下をきたす点で GVHD と共通している。しかし GVHD にみられるような紅斑は出現せず、HBs 抗原が30~45%の症例で陽性になる²⁹⁾ことから鑑別が可能である。

また敗血症は激しい弛張熱を示し、点状出血や紅斑などの皮膚症状がみられることで鑑別が必要になるが³⁰⁾、下痢や肝機能低下などの点で区別しうる。

治療法としてはステロイドの投与、顆粒球輸血、骨髄移植、肝庇護剤および抗アレルギー剤の投与などが奏功したという報告⁷⁾がみられるが、有効な治療法であるとはいえない。自験例でも抗生剤の変更、肝庇護剤および抗ヒスタミン剤などの投与を行ったが奏功しなかった。現在のところ GVHD の治療法は確立されておらず、むしろ予防に力を注ぐしかないというのが現状である。輸血を行うにあたってはできるだけ自家血を使うか、保存血を使う場合には血液に対して 15~50 Gy の放射線照射を行っておくことが望ましい³¹⁻³³⁾。

結 語

舌癌手術に伴う保存血輸血後11日目に発熱および全身の紅斑を生じ、さらに顆粒球減少、肝機能低下などにより死の転帰をとった症例について報告した。本症例は特徴的な症状や皮膚生検から GVHD と診断した。今後輸血を施行するにあたり、予防処置を含めて十分な対処の必要性を痛感した。

本症例の診断および治療に際して有益なご助言を戴いた大阪歯科大学内科学講座、平岡篤信講師に深謝致します。

本論文の要旨は、第34回日本口腔外科学会総会 (1989年10月27日、郡山) において発表した。

引用文献

- 1) 西田 博, 河村剛史, 他: A-C バイパス術後, いわゆる 術後紅皮症を呈した 1 例. 胸部外科 34: 62-65 1981.
- 2) 保浦賢三, 安間文彦, 他: 心臓手術後に発生した術後紅皮症, 病理所見よりみた問題点. 胸部外科 37: 895-899 1984.
- 3) 榊原高之, 維田隆夫, 他: いわゆる 術後紅皮症 5 症例の検討. 日心血外会誌 16: 210-212 1986.
- 4) 榊原高之, 維田隆夫, 他: 開心術後の輸血後 GVHD, リンパ球 HLA タイピングと皮膚生検から術後紅皮症の病因と確診し得た 2 経験例. 日胸外会誌 36: 176-183 1988.
- 5) Thaler, M., Shamiss, A., et al.: The role of blood from HLA homozygous donors in fatal transfusion-associated graft-versus-host disease after open-heart surgery. *N Engl J Med* 321: 25-28 1989.
- 6) 青木泰子, 中村治雄, 他: 腹部大動脈瘤手術後の輸血による移植片対宿主反応が疑われた高齢者の 1 例. 日内会誌 73: 99-106 1984.
- 7) 宮本 颯, 前田信証: いわゆる 術後紅皮症の臨床. 外科 48: 871-874 1987.
- 8) 井野隆史, 松浦昭雄, 他: 手術時の輸血による GVHD 様症候群. 外科 48: 706-712 1987.
- 9) Hathaway, W.E., Githens, J.H., et al.: Aplastic anemia, histiocytosis and erythrodermia in immunologically deficient children. *N Engl J Med* 273: 953-958 1965.
- 10) Ford, J.M., Lucey J.J., et al.: Fatal graft-versus-host disease following transfusion of granulocytes from normal donors. *Lancet* 2: 1167-1169 1976.
- 11) 霜田俊丸: 術後紅皮症について. 外科 17: 487-492 1955.
- 12) Myhre, B.A.: Fatalities from blood transfusion. *JAMA* 244: 1333-1335 1980.
- 13) Brubaker, D.B.: Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Human Pathology* 17: 1085-1088 1986.
- 14) Holland, P.V.: Prevention of transfusion-associated graft-vs-host disease. *Arch Pathol Lab Med* 113: 285-291 1989.
- 15) 井野隆史: 開心術後における輸血による GVHD 症候群. *Immunohaematology* 9: 133-138 1987.
- 16) 池澤善郎: 輸血による GVH 反応の皮膚病変. 外科 49: 884-893 1987.
- 17) 宮地良樹, 藤田真由美, 他: いわゆる 術後紅皮症を呈した GVHD の 2 例. 皮膚臨床 30: 449-452 1988.
- 18) Dinsmore, R.E., Straus, D.J., et al.: Fatal graft-versus-host disease following blood transfusion in Hodgkin's disease documented by HLA typing. *Blood* 55: 831-834 1980.
- 19) Labotka, R.J. and Radvany, R.: Graft-versus-host disease in rhabdomyosarcoma following transfusion with non-irradiated blood products. *Medical and Pediatric Oncology* 13: 101-104 1985.
- 20) Reinherz, E.L., Parkman, R., et al.: Aberrations of suppressor T cells in human graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 300: 1061-1067 1979.
- 21) 幸道秀樹, 浅野茂隆: 輸血による GVHR とその対策. 免疫と血液 7: 143-148 1985.
- 22) 井野隆史: 輸血による GVH 反応の実態—とくに手術時輸血による GVHD 様症候群—. 外科 49: 875-883 1987.
- 23) Siimes, M.A. and Koskimies, S.: Chronic graft-versus-host disease after blood transfusions confirmed by incompatible HLA antigens in bone marrow. *Lancet* 1: 42-43 1982.
- 24) Starke, I.D., Thein, S.L., et al.: Graft-versus-host disease after treatment for chronic granulocytic leukaemia in transformation. *Br J Haematol* 52: 383-387 1982.
- 25) Rapoport, J., Mihm, M., et al.: Acute graft-versus-host disease in recipients of bone-marrow transplants from identical twin donors. *Lancet* 2: 717-720 1979.
- 26) Halle-Pannenko, O., Pritchard, L.L., et al.: Parameters involved in the induction and abrogation of the lethal graft-versus-host reaction directed against non H-2 antigens. *Immunological Reviews* 88: 59-85 1985.
- 27) Lerner, K.G., Kao, G.F., et al.: Histopathology of graft-vs.-host reaction (GvHR) in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplant Proc* 4: 367-371 1974.
- 28) Farmer, E.R.: Human cutaneous graft-versus-host disease. *J Invest Dermatol* 85: 124 s-128 s 1985.
- 29) 鎌田武信: 図説内科診断治療講座 5 肝炎, 肝硬変, 肝癌. メジカルビュー社, 東京, 1988, 102-111頁.
- 30) 中尾喜久, 山形敏一, 他: 内科学書第 1 巻. 中山書店, 東京, 1982, 668-812頁.
- 31) Weiden, P.L., Zuckerman, N., et al.: Fatal graft-versus-host disease in a patient with lymphoblastic leukemia following normal granulocyte transfusions. *Blood* 57: 328-332 1981.

32) Button, L.N., DeWolf, W.C., et al.: The effects of irradiation on blood components. Transfusion 21: 419-426 1981.

33) 柴田 治, 冨安志郎, 他: 輸血後 GVHD. 臨床麻酔 14: 239-243 1990.